

Behandlungstrategien bei älteren Patienten

H. Ludwig

Wilheminkrebsforschungsinstitut

c/o I. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie, Hämatologie und
Palliativmedizin

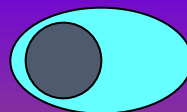
Wilhelminenspital, Wien

Chronologisches Alter korreliert nicht notwendigerweise mit biologischem Alter

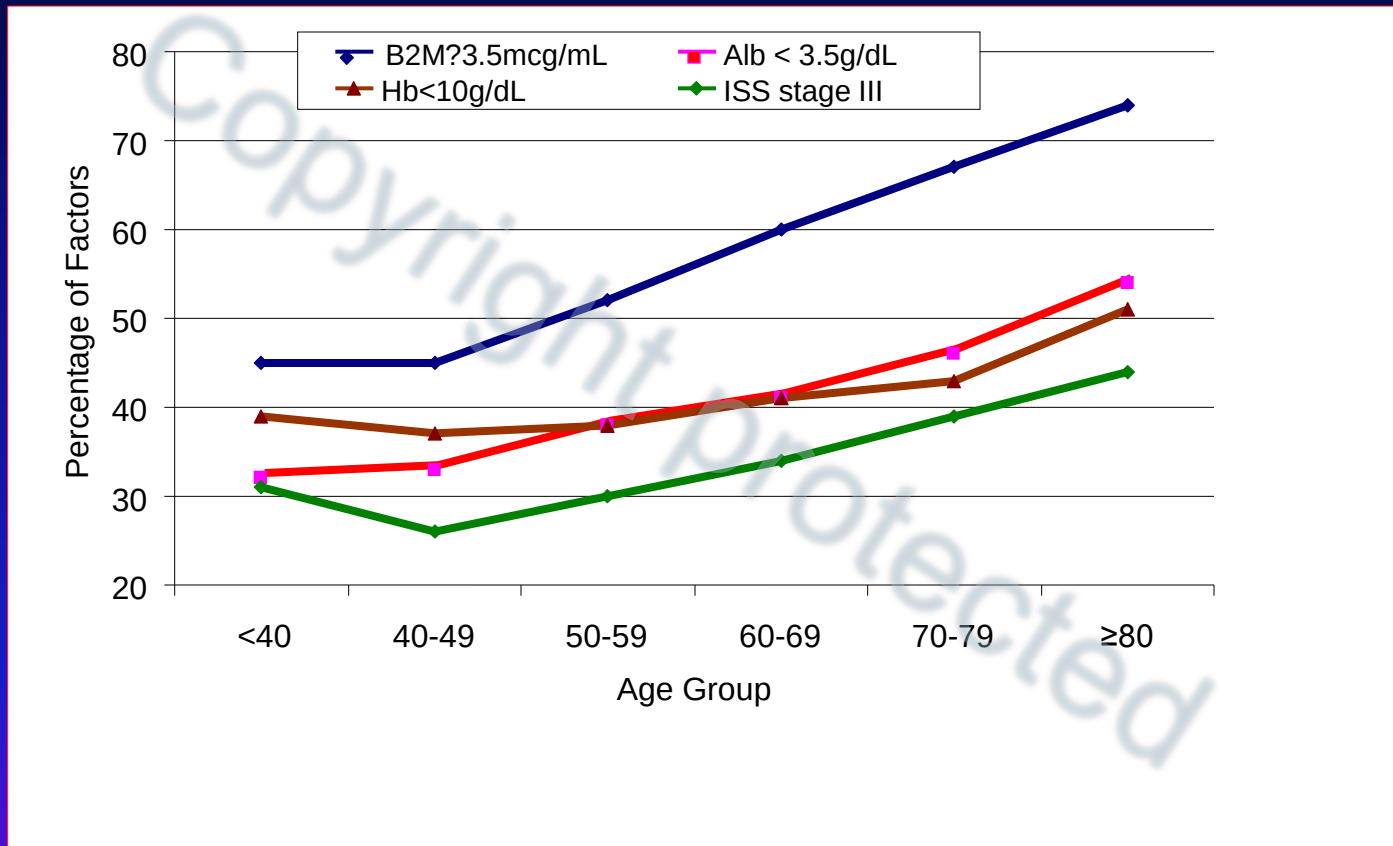
Alle drei Personen sind 70 Jahre alt



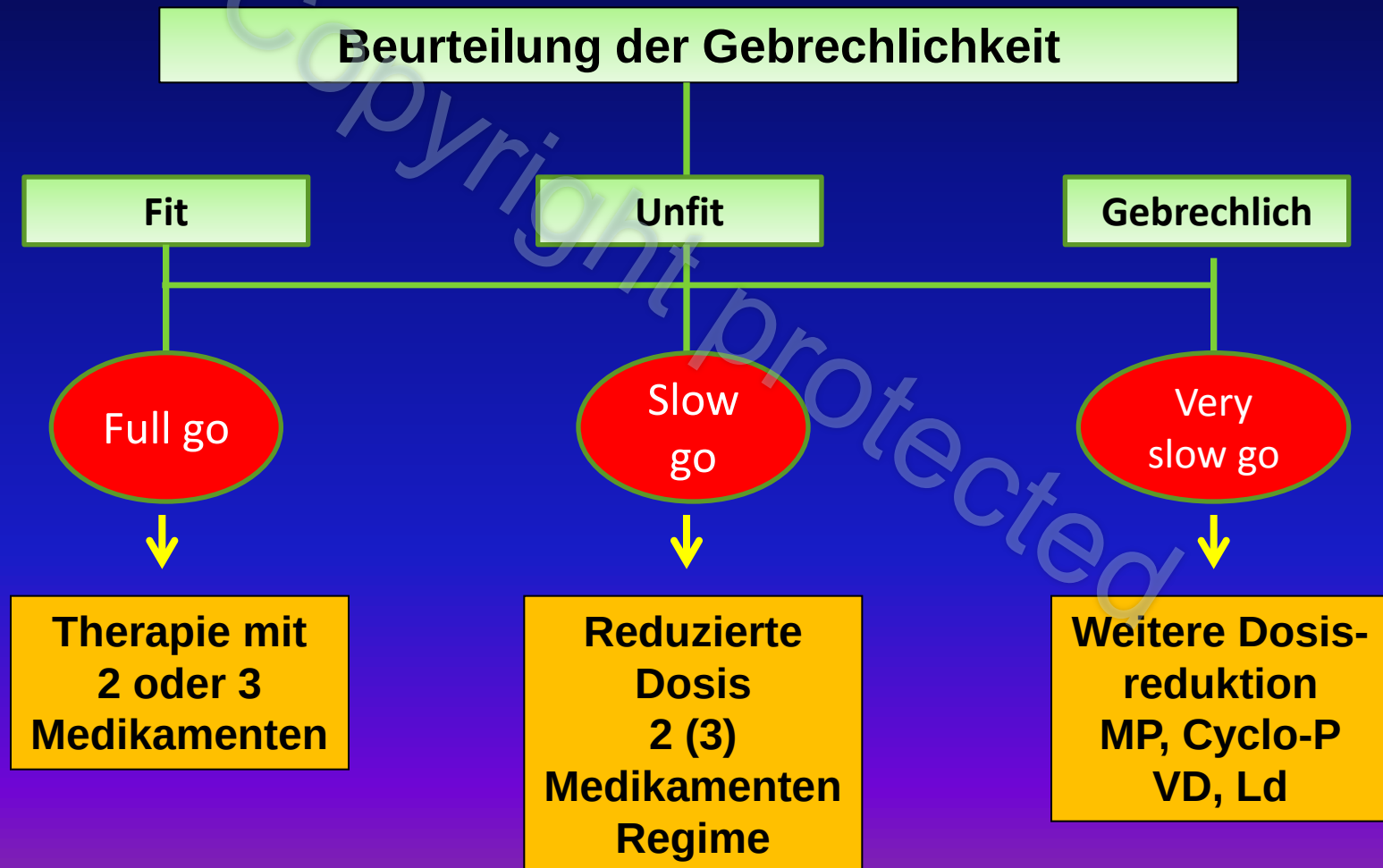
Der Unterschied im Allgemeinzustand zwischen einzelnen Personen nimmt mit zunehmenden Alter zu



Ungünstige Faktoren nehmen mit zunehmendem Lebensalter zu



Behandlung von Patienten mit MM die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind



Beurteilung der Fitness bei älteren Patienten

Alter: < 75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre
 Instrumente für die Beurteilung von
 ADL, IADL, Charlson Komorbiditätsscore

Fit	Unfit	Gebrechlich
Alter <80 Jahre	Fit >80 Jahre	Unfit >80 Jahre
ADL 6	ADL 5	ADL ≤4
IADL 8	IADL 6-7	IADL ≤5
Charlson 0	Charlson 1	Charlson ≥2
Go-go	Moderate-go	Slow-go
Therapie mit voller Dosis	Therapie mit reduzierter Dosis	Therapie mit reduzierter Dosis bzw.
Dosis Level 0	Dosis Level -1	Palliativer Ansatz
		Dosis Level -2

Relevante Komorbiditäten für die Behandlungswahl beim multiplen Myelom

Polyneuropathie	Bortezomib vermeiden (oder 1x wöchentlich sc)
Beeinträchtigung der Nierenfunktion	Bei Lenalidomid eine Adaptierung der Dosis in Betracht ziehen
Knochenmarksinsuffizienz	Vorsichtiges dosieren des zytoreduktiven Medikaments, Dexamethason als Monotherapie in Betracht ziehen
Herzrhythmusstörungen	Vorsicht bei Thalidomid & hoch dosiertem Dexamethason
Häufige Infektionen	Vorsichtiges dosieren des zytoreduktiven Medikaments, Infektionsprophylaxe
Diabetes	Vorsicht bei hoch dosiertem Dexamethason
Einschränkung der kognitiven Funktionen	iv Therapie in Betracht ziehen

Therapiekombinationen für ‚älterer‘ Patienten

Früherer Standard	MP , Melphalan-Prednison
Derzeitige Optionen	MPT , Melphalan-Prednison-Thalidomid
	VMP , Velcade-Melphalan-Prednison
	VD , Velcade-Dex
	VDT , Velcade-Dex-Thalidomid
	VMPT , Velcade-Melphalan-Prednison-Thalidomid
	LIdex , Lenalidomid-niedrig dosiertes Dexamethason
	[MPR , Melphalan-Prednison-Revlimid]

Melphalan-Prednison-Thalidomid (MPT) im Vergleich zu Melphalan-Prednison (MP)

Melphan-Prednison-Thalidomid	
Vorteile von MPT	Nachteile von MPT
➤ ↑ Ansprechrates ➤ ↑ Progressions-freies Überleben ➤ ↑ Gesamtüberleben	➤ Thalidomid Nebenwirkungen - Nervenschädigung - Müdigkeit - Herzrhythmusstörungen - Thromboserisiko ➤ Nicht wirksam bei bestimmten zytogenetischen Risikogruppen ➤ Schwierige Behandlungssituation nach Rezidiv

Velcade-Melphalan-Prednison (VMP) im Vergleich zu MP

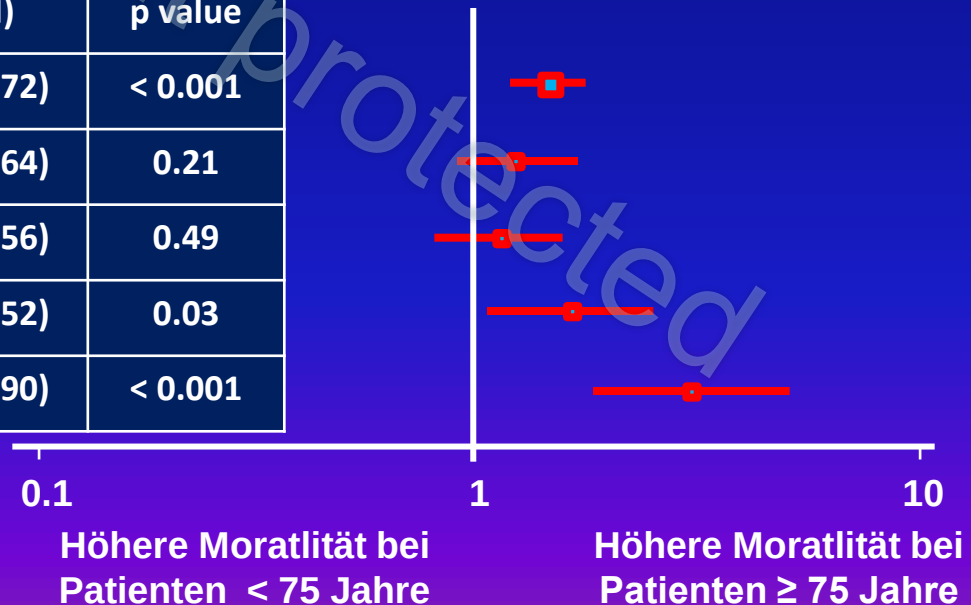
Velcade-Melphan-Prednison	
Vorteile	Nachteile
➤ ↑ Ansprechrate ➤ ↑ Progressions-freies Überleben ➤ ↑ Gesamtüberleben ➤ ↑ Zeit bis zur nächsten Therapie ➤ Wirksam bei allen Risikogruppen ➤ inklusive zytogenetische Risikogruppen	➤ Bortezomib Nebenwirkungen ➤ Nervenschädigung ➤ Durchfall ➤ Gewichtsverlust/Schwäche ➤ Herpesinfektionen

Höheres Mortalitätsrisiko bei Patienten ≥ 75 Jahre

Retrospektive Metaanalyse von 4 EU Phase III Studien (N = 1,435) mit MP, MPT, VMP, und VMPT

- Mediane Nachbeobachtung: 33 Monate
- Medianes OS in der gesamten Studien-Population: 50 months
- Geschätztes 3-Jahres OS 68% bei Patienten < 75 Jahren vs 57% bei Patienten ≥ 75 Jahre (HR 1.44, CI 1.20-1.72, $p < 0.001$)

Therapie	HR (95% CI)	p value
Alle	1.44 (1.20–1.72)	< 0.001
MP	1.21 (0.90–1.64)	0.21
MPT	1.12 (0.81–1.56)	0.49
VMP	1.62 (1.04–2.52)	0.03
VMPT-VT	3.02 (1.86–4.90)	< 0.001

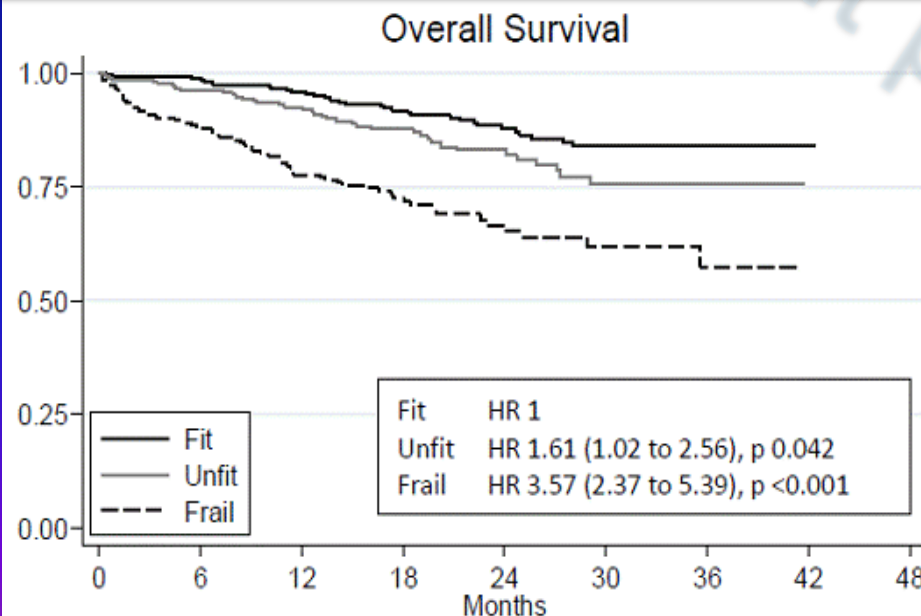


Score zur Vorhersage der Überlebenserwartung und des Risikos für schwerwiegende Nebenwirkungen bei älteren Patienten

Bewertungssystem: 1. **Alter**, 2. **Komorbiditäten**, 3. **kognitiven und physischen Aktivität**

3 Gruppen: fit (Score=0, 39%), unfit (Score=1, 31%), gebrechlich (Score $\geq$ 2, 30%)

„Biologische Fitness“ hat höhere prognostische Relevanz als die durch FISH definierte Zytogenetik



	Überlebens- rate @ 18 Monate	6-Monats Risiko für schwere NW oder Behandlungs- abbruch
Fit	92%	44%
Unfit	88%	47%
Gebrechlich	73%	55%

Velcade-Prednison (VP) mit reduzierter Dosisintensität (sc) vs. Velcade-Cyclophosphamid-Prednison (VMP) vs. VMP für Patienten ≥ 75 Jahre

Medianes Alter: 78 Jahre, Mediane Behandlungszyklen: 9,
Medianes Nachneobachtung: 17 Monate

R

Behandlung	Ansprech-rate	Überleben Nach 1 Jahr	Median PFS	> 1 schwere Nebenwirkung	Abbruchrate
VP (n=51)	67 %	80 %	14 mos	22 %	14 %
VCP (n=51)	63 %	82 %	16 mos	20 %	16 %
VMP (n=50)	80 %	80 %	16 mos	30 %	26 %

	Fit	Unfit	Gebrechlich
Ansprechrate	92 %	67 %	65 %
Überleben @ 1 Jahr	100 %	88 %	73 %
schwere NW	4 %	22 %	30 %
Therapie-abbruch (Toxizität)	40 %	58 %	67 %

Die häufigsten nicht hämatologischen Grad ≥ 3 Nebenwirkungen:
Infektionen: 12 %
Kardiale NW: 8 %
Neurologische NW: 7 %

Mögliche Therapieoptionen bei älteren Patienten

Mögliche Kombinationen

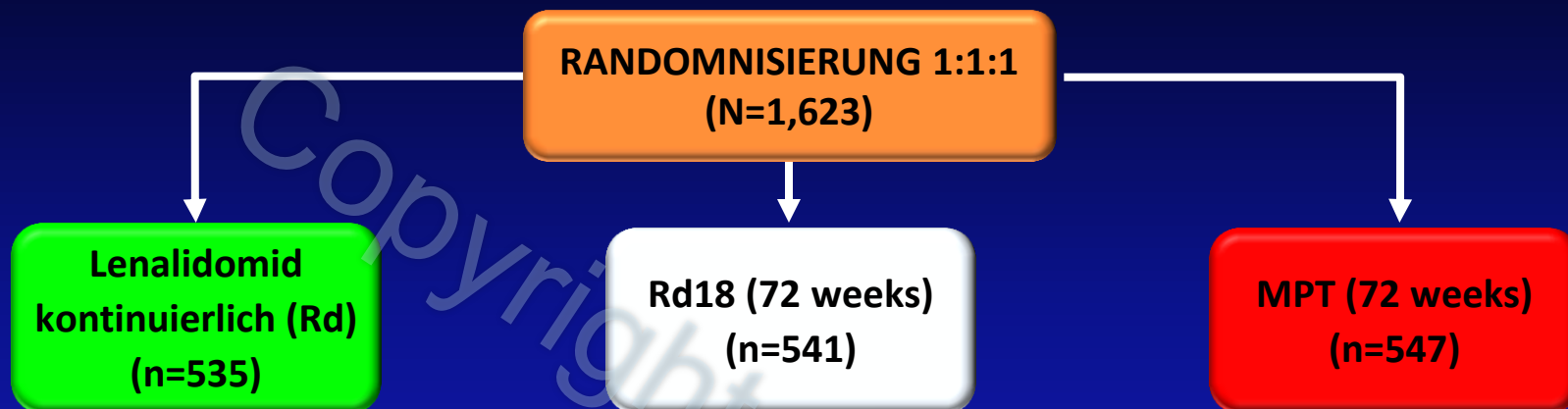
1-Substanz*	2 - Substanzen	3- Substanzen	4 - Substanzen
Dexamethason	Bendamustine+P	MPT	VMPT
Thalidomid	Velcade Dexamethason	VMP	
Melphalan	MP*	CTD	
Cyclophosphamid	Thalidomid-Dex	VTD	
Vecade	Lenalidomid-IdDex		

*nur in Ausnahmefällen

Die am häufigsten verwendeten Kombinationen enthalten 2 oder 3 Substanzen

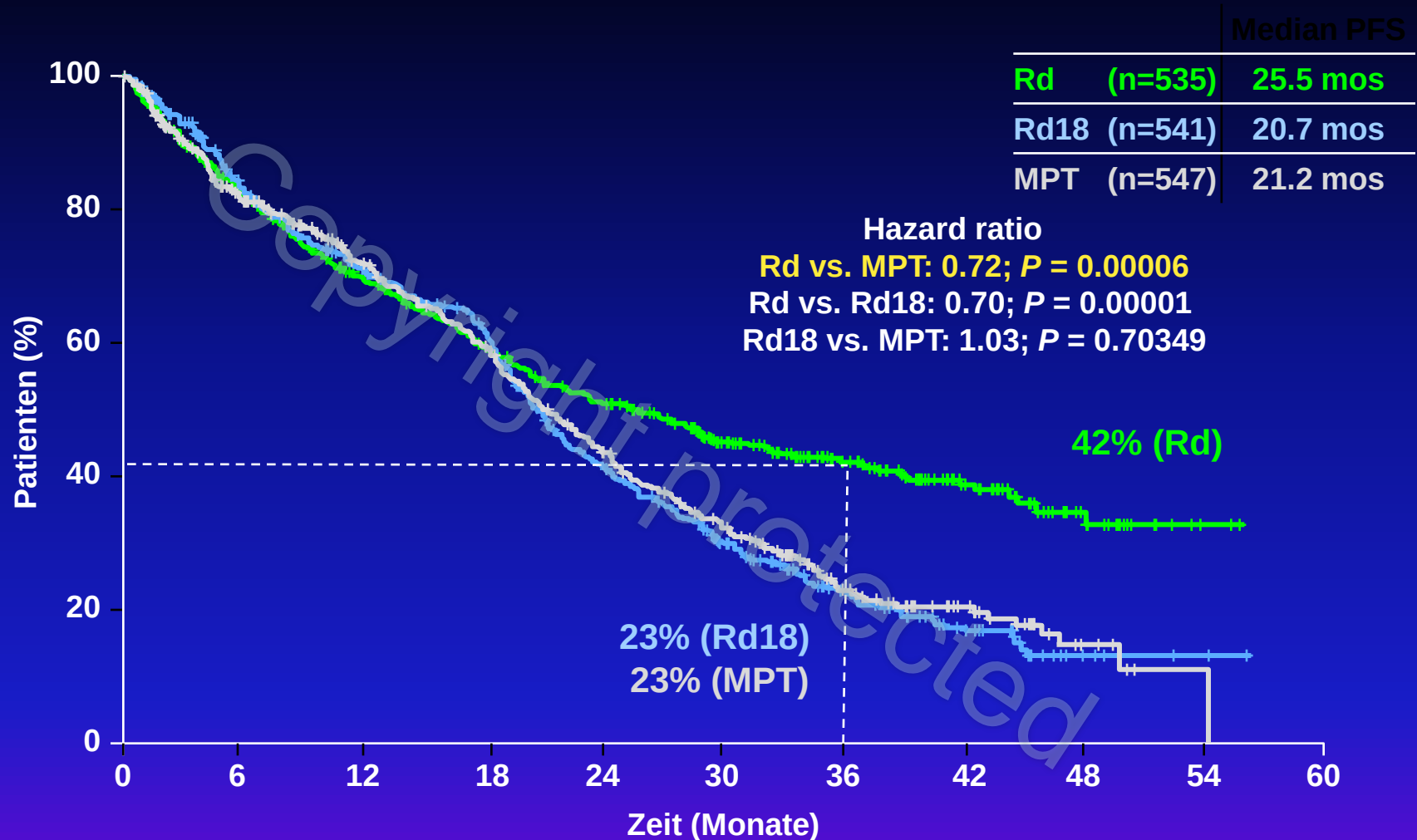
Lenalidomid kontinuierlich(Len)+Lo-Dex vs Len+Lo-Dex x 18 vs. MPT x 12 (FIRST Studie)

Medianes follow-up: 37 Monate (am 24 Mai 2013)



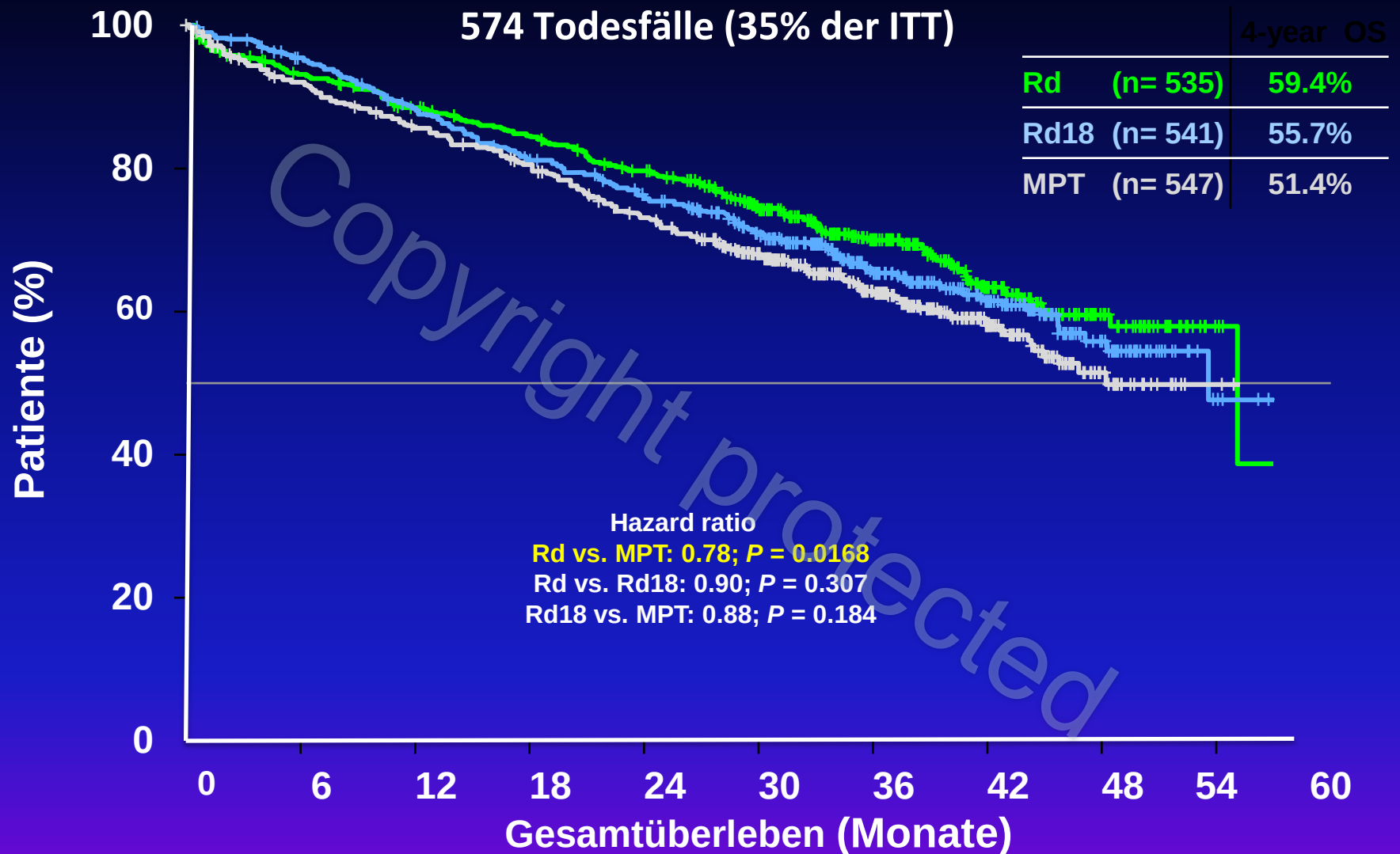
	kontinuierlich		
	Rd	Rd18	MPT
Patienten mit fortlaufender Behandlung, n (%)	121 (23)	0 (0)	0 (0)
Patienten die 72 Wochen Behandlung erreichten, n (%)	293 (55)	283 (52)	242 (45)
Patienten mit Behandlung > 2 Jahre, n (%)	208 (39)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch aufgrund von AEs, n (%)	56 (11)	71 (13)	76 (14)

Progressionsfreies Überleben



Rd	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
Rd18	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
MPT	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	15

Gesamtüberleben – Zwischenanalyse



Rd	535	488	457	433	403	338	224	121	43	5	0
Rd18	541	505	465	425	393	324	209	124	44	6	0
MPT	547	484	448	418	375	312	205	106	30	3	160

Patienten die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind

Biologisch fit oder gebrechlich?

Fit

Nicht Fit

besondere
Komplikationen?

JA

NEIN

• **Hochrisikozytogenetik:**
Bortezomib-basiert, Len-
basiert
• **PNP:** Len-basiert
• **Nierenfunktionsstörung:**
Bortezomib oder IMiD-
basiert

IMiD-basiert

- TD
- MPT
- CTD
- Rd
- (MPR)

Velcade basiert

- VD
- VMP
- VTD
- VMPT*

Behandlung mit niedrig
dosiertem:

- Dex
- MP
- MPT
- Bortezomib
- Len/dex
- CDTa
- Cyc/Pred

Was können wir in der Zukunft erwarten?

- **Carfilzomib** und andere Proteasominhibitoren, sowie **Pomalidomid** werden in die Frontline Behandlungsprotokolle aufgenommen werden
- Antikörper (wie **Daratumumab** und andere) werden in die Erstlinienbehandlung integriert werden
- **Plitidepsin** und **Arry 520** werden weiter entwickelt werden
- Mehr **orale** Substanzen werden verfügbar werden
- **Geriatrische Bewertungen** werden routinemäßig durchgeführt werden
- **Risikoadaptierte Therapien** werden zum Standard werden
- Überlebensraten werden verlängert und **Heilungsraten werden gesteigert werden können**

Ob Sie nun unter Therapie stehen oder nicht
befolgen Sie

Ludwig's 4 L

- **L**ernen
- **L**aufen
- **L**achen
- **L**ieben

Im Wilhelminenspital immer 'Herzlich Willkommen'



Danke für Ihre Aufmerksamkeit

10th European Multiple Myeloma Academy

Friday 28 February 2014

Saturday 1 March 2014

Vienna, Austria

<http://www.europeanmultiplemyelomaacademy.com>

Preview:

11th European Multiple Myeloma Academy
26-27 September 2014

supported by educational grant from

